Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Tübingen
Vorstand: Prof. Dr. F. Haffner

# Narkoseversuche mit höheren Alkoholen und Stickstoffderivaten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen
vorgelegt

von
**Fritz Leube**
aus Konstanz

Druck der Buchdruckerei Eugen Göbel in Tübingen
1931

Dekan: Prof. Dr. Haffner.

Referent: Prof. Dr. Haffner.

---

Zum Druck genehmigt von der Medizinischen Fakultät

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Nach der Regel von Meyer und Overton sind alle lipoidlöslichen Stoffe narkotisch wirksam und dies umso stärker, je mehr die Lipoidlöslichkeit die Wasserlöslichkeit überwiegt. Auch wenn nur „indifferente" d. h. chemisch mit dem Organismus nicht reagierende Substanzen in Betracht gezogen werden, ist ihre Zahl infolge der außerordentlichen Variierbarkeit organischer Verbindungen im Prinzip unbeschränkt groß. Dem gegenüber haben sich, so groß heute auch die Reihe der eingeführten Narcotica und Schlafmittel ist, doch erst relativ wenige für den höheren Organismus genügend wirksam erwiesen. Dies hängt vor allem damit zusammen, daß im allgemeinen mit Zunahme der Lipoidlöslichkeit die Wasserlöslichkeit abnimmt und schließlich so gering wird, daß die Resorbierbarkeit und Transportierbarkeit der Stoffe, die in wäßriger Lösung erfolgt, immer mehr erschwert und dadurch ihre Wirkung auf das Zentralnervensystem immer weiter abgeschwächt wird. Unter den praktisch verwendeten Mitteln stehen heute Halogenderivate im Vordergrund, z. B. die chlorhaltigen: Chloroform, Chloralhydrat, Voluntal, die bromhaltigen: Avertin, Bromural, Adalin. Allen Halogenderivaten kommen nun ziemlich allgemein gewisse Nachteile zu, die ihren Ersatz durch gleich stark wirksame halogenfreie Substanzen als sehr wünschenswert erscheinen lassen. Je mehr Chlor oder Brom eine Substanz enthält, umso stärker erweist sich ihre giftige Wirkung auf den Kreislaufapparat und auf den Zellstoffwechsel; bei bromhaltigen Schlafmitteln kommt noch hinzu, daß viele Personen eine besondere Empfindlichkeit gegen Brom besitzen und auf solche bromhaltige Stoffe mit Hautausschlägen usw. reagieren.

Zu den Bemühungen, die Halogenderivate durch halogenfreie Substanzen zu ersetzen, wollen auch die folgenden Versuche Beiträge bringen. Es wurden höhere Alkohole, Amide und andere Stickstoffderivate aliphatischer und aromatischer Säuren, ferner eine Anzahl Pyrazol-Abkömmlinge untersucht. Zum Vergleich wurden eine Reihe bekannter Schlaf- und Narkosemittel in die Untersuchung mit einbezogen. Die Darstellung der Substanzen verdanken wir zum Teil (Pyrazole) Herrn Priv.-Dozent Dr. Seidel am Chemischen Institut in Tübingen, zum Teil (Alkohole und Säureamide) Herrn Dr. Sommer an der Chemischen Fabrik Grünau.

Die Untersuchung geschah in der Hauptsache an Mäusen und Meerschweinchen, einige ergänzende Versuche wurden an Kaulquappen,

Kaninchen und Hunden durchgeführt. Im Hinblick auf die Verwendung als Schlafmittel wurden die Substanzen peroral (mit der Sonde), die stärker wirksamen Mittel mit Rücksicht auf eine etwaige Anwendung als Narcoticum auch rectal verabreicht. Da es sich fast ausschließlich um wenig wasserlösliche Stoffe handelt, geschah die Verabreichung in Form von feinen Emulsionen, die durch direkte Verreibung mit Gummi arabicum oder durch Emulgierung ihrer öligen Lösung hergestellt wurden.

Tabelle 1.

Wirkung auf Mäuse bei peroraler Zuführung.

| Substanz | unwirksame | wirksame (Dauer der Wirkung in Klammern) | tödl. Dosen g/kg (Zeit bis zum Tod in Klammern) |
|---|---|---|---|
| Adalin | 0,1 | 0,3 Hypnose (2 Std.) | 1,5 (nach 1 Std.) |
| | 0,2 | 0,4 Narkose (18 Std.) | 2,0 (nach 1½ Std.) |
| | 0,25 | 0,5 Narkose (7 Std.) | |
| | | 0,5 Narkose (18 Std.) | |
| | | 1,0 Narkose (18 Std.) | |
| Avertin | 0,15 | 0,3 Sedativ (45 Min.) | 1,0 (nach 1 Std.) |
| | | 0,5 Hypnose (1½ Std.) | 1,0 (nach 1½ Std.) |
| | | 0,75 Narkose (3 Std.) | |
| Bromural | 0,05 | 0,5 Sedativ (2 Std.) | 1,5 (nach 18 Std.) |
| | 0,1 | 0,5 Sedativ (2 Std.) | 2,0 (nach 24 Std.) |
| | 0,25 | 0,5 Narkose (5 Std.) | |
| | | 1,0 Narkose (8 Std.) | |
| Hedonal | 0,125 | 0,25 Sedativ (2½ Std.) | 1,0 (nach 2 Std.) |
| | 0,3 | 0,5 Narkose (27 Std.) | 2,0 (nach 2 Std.) |
| | | 0,75 Hypnose (3 St.) | |
| Nirvanol | 0,25 | 0,3 Narkose (24 Std.) | 0,5 (nach 31 Std.) |
| | | 0,4 Narkose (24 Std.) | 1,0 (nach 4 Std.) |
| Phanodorm | 0,125 | 0,25 Sedativ | 3,0 (nach 1 Std.) |
| | 0,25 | 0,3 Hypnose (1¾ Std.) | 4,0 (nach 1 Std.) |
| | | 0,5 Narkose (8 Std.) | |
| | | 1,0 Narkose (24 Std.) | |
| | | 2,0 Narkose (19 Std.) | |
| Sedormid | 0,125 | 0,25 Hypnose (1 Std.) | 0,25 Narkose, Krämpfe |
| | | 0,25 Hypnose (1½ Std.) | (nach 47 Std.) |
| | | | 0,5 (nach 29 Std.) |
| | | | 0,5 (nach 20 Std.) |
| | | | 1,0 (nach 20 Std.) |

| Substanz | unwirksame | wirksame (Dauer der Wirkung in Klammern) | tödl. Dosen g/kg (Zeit bis zum Tod in Klammern) |
|---|---|---|---|
| Novonal | 0,05<br>0,1 | 0,1 Ataxie<br>0,1 Hypnose (18 Std.)<br>0,1 Narkose (8½ Std.)<br>0,125 Narkose (22 Std.)<br>0,15 Narkose (4½ Std.)<br>0,2 Narkose mit leichten Krämpfen (2½ Std.)<br>0,25 Narkose (12 Std.)<br>0,25 Narkose (22 Std.) | 0,3 (nach 48 Std.)<br>0,4 (nach 5½ Std.)<br>0,5 (nach 7¼ Std.)<br>0,5 (nach 18 Std.)<br>1,0 (nach 5 Std.)<br>2,0 (nach 45 Min.) |
| Voluntal | 0,1<br>0,2 | 0,5 Ataxie<br>0,5 Narkose (10 Std.) | 0,75 (nach 48 Std.)<br>1,0 (nach 1¾ Std.) |
| Amylenhydrat | 0,25<br>0,5<br>0,5 | 1,0 Hypnose (12 Std.)<br>1,5 Hypnose (45 Min.)<br>1,5 Hypnose (50 Min.) | 2,5 Narkose (nach 72 Std.)<br>4,0 Narkose (nach 48 Std.) |
| Methyldiäthylcarbinol | 0,125<br>0,25 | 0,5 Hypnose | 0,75 Narkose (nach 40 Std.)<br>1,0 Narkose (nach 72 Std.)<br>2,0 Narkose (nach 24 Std.)<br>4,0 Narkose (nach 3 Std.) |
| Methylaethylallylcarbinol | 0,5 | 0,75 Hypnose (4 Std.)<br>0,75 Hypnose (8 Std.)<br>1,0 Hypnose (4 Std.)<br>1,0 Narkose (7 Std.) | 2,0 (nach 1½ Std.)<br>4,0 (nach 1½ Std.) |
| $\beta$-Trimethyl $\alpha$-methyl-allylaethylalkohol | 0,25 | 0,5 Sedativ (3 Std.) | 0,75 Narkose (nach 36 Std.)<br>1,0 Narkose (nach 20 Std.)<br>2,0 (nach 24 Std.)<br>4,0 (nach 12 Std.) |
| Aethylcarbinolkohlensäure-ester | 1,0<br>1,5 | | 2,0 Krämpfe (nach 8 Min.) |
| Aethyldiallylcarbinol | 0,1<br>0,1<br>0,125<br>0,15<br>0,15 | 0,125 Ataxie<br>0,25 Narkose (45 Min.)<br>0,5 Narkose (26 Std.) | 1,0 (nach 36 Std.)<br>2,0 (nach 5 Min.) |
| Isobutyldiallylcarbinol | 1,0 | | 2,0 (nach 24 Std.)<br>4,0 (nach 4½ Std.) |
| Styryldiallylcarbinol | 0,5 | | 1,0 (nach 72 Std.)<br>2,0 (nach 24 Std.)<br>4,0 (nach 48 Std.) |

| Substanz | unwirksame | wirksame (Dauer der Wirkung in Klammern) | tödl. Dosen g/kg (Zeit bis zum Tod in Klammern) |
|---|---|---|---|
| Phenyldiallylcarbinol | 0,125<br>0,25 | 0,5 krank | 1,0 Krämpfe (nach 18 Std.) |
| α-Oxyphenyldiallyl-carbinol | 0,25 | 1,0 Krämpfe, Narkose (24 Std.) | 1,0 (nach 48 Std.) |
| Isobuthylparaldehyd | 5,0 | | |
| Urethan des Aethyldiallyl-carbinol | 0.5 | 1,0 Narkose (24 Std.) | 2,0 (nach 24 Std.) |
| Urethan des Phenyldiallyl-carbinol | 0,125 | | 0,25 Krämpfe (nach 48 Std.)<br>1,0 Krämpfe (nach 48 Std.)<br>2,0 Krämpfe (nach 48 Std.) |
| Cinnamylharnstoff | 2,0 | 4,0 Sedativ (3 Std.) | |
| Diallylamidophenetol | 1,0 | | |
| Diaethylacrylurethan | 0,125 | 0,5 Sedativ (4 Std.)<br>1,0 Sedativ (4 Std.)<br>2,0 Sedativ (4 Std.) | |
| Diaethylacrylsäureamid | 0,125 | 0,25 Sedativ<br>0,5 Hypnose (1 Std.)<br>1,0 Hypnose (1½ Std.)<br>1,5 Narkose (5 Std.)<br>2,0 Narkose (6½ Std.) | 3,0 (nach 2 Min.)<br>3,0 (nach 2 Min.)<br>4,0 (nach 50 Min.) |
| Diaethylacrylsäureureid | 0,25<br>0,5 | 1,0 Ataxie<br>1,5 Hypnose (2¼ Std.) | 2,0 Narkose (nach 36 Std.) |
| Acetyliertes Diaethylacryl-säureureid | 0,5 | 1,0 Sedativ (4 Std.) | |
| Diaethylacrylsäure-allylamid | 0,125 | 0,25 Sedativ (4 Std.)<br>0,5 Sedativ (4 Std.)<br>1,0 Sedativ (2 Std.) | 3,0 (nach 28 Min.)<br>4,0 (nach 1 Std.) |
| Aethylphenylacrylsäure-amid | 0,125<br><br>0,125 | 0,25 Ataxie<br>0,25 Narkose (3 Std.)<br>0,5 Narkose (3 Std.)<br>0,5 Narkose (8 Std.)<br>0,5 Narkose (8 Std.)<br>1,0 Hypnose (2 Std.)<br>1,0 Narkose (8 Std.)<br>1,0 Narkose (8 Std.) | 1,0 (nach 16 Std.)<br>1,0 (nach 16 Std.)<br>1,0 (nach 16 Std.)<br>2,0 (nach 16 Std.) |

| Substanz | unwirksame | wirksame (Dauer der Wirkung in Klammern) | tödl. Dosen g/kg (Zeit bis zum Tod in Klammern) |
|---|---|---|---|
| Propylphenylacrylsäureamid | 0,5<br>1,0 | 1,5 Narkose<br>1,5 Narkose<br>2,0 Hypnose | 4,0 (nach 30 Min.) |
| ββ Aethylphenylacrylsäureureid | 0,125 | 0,25 Sedativ (1¼ Std.)<br>0,5 Sedativ (7 Std.)<br>1,0 Sedativ (7 Std.) | 3,0 (nach 18 Std.) |
| Cyclohexanacrylsäureamid | 0,5 | 1,0 Hypnose (3 Std.)<br>2,0 Narkose (36 Std.) | 2,0 (nach 18 Std.)<br>4,0 (nach 18 Std.) |
| Diaethylacrylsäureanilid | 1,0 | 2,0 Hypnose (1½ Std.)<br>4,0 Hypnose (2 Std.) | |
| Ricinolsäureamid | 5,0 | | |
| Aspirinamid | 4,0 | | |
| p. Jodbenzoesäurediaethylamid | 1,0 | | |
| Anissäurediaethylamid | 0,5 | 1,0 Sedativ<br>2,0 Sedativ | 4,0 Narkose (nach 23 Std.) |
| Zimtsäureamid | 1,0 | 2,0 Sedativ (3 Std.)<br>4,0 Narkose (20 Min.) | |
| Acetylsalicylsäuremonoaethylamid | 0,5 | 1,0 Narkose (1½ Std.)<br>1,0 Narkose (40 Min.) | 4,0 (nach 36 Std.) |
| Acetylsalicylsäureureid | 0,25 | 1,0 Sedativ (2 Std.)<br>2,0 Sedativ (3 Std.)<br>4,0 Sedativ (7 Std.) | |
| Acetylsalicylsäurediaethylamid | 0,05<br>0,1 | 0,125 Krämpfe, Sedativ<br>0,5 Krämpfe, Sedativ<br>1,0 Krämpfe, Sedativ (3 Std.)<br>2,0 Krämpfe, Narkose (24 Std.) | 4,0 (nach 72 Std.) |
| Phenylchinolincarbonsäureamid | 4,0 | | |
| Phenylchinolincarbonsäurediaethylamid | 2,0 | | 4,0 (nach 36 Std.) |
| Camphersäuremonodiaethylamid | 1,0 | | |

| Substanz | unwirksame | wirksame (Dauer der Wirkung in Klammern) | tödl. Dosen g/kg (Zeit bis zum Tod in Klammern) |
|---|---|---|---|
| Aspirin | 1,0<br>2,0 | | 3,0 (nach 1½ Std.)<br>4,0 Krämpfe (nach 3 Min.) |
| Atophan | 1,0 | | 1,5 Narkose, Krämpfe, (Tod nach 3 Std.)<br>2,0 Krämpfe (nach 5 Std.)<br>2,0 Krämpfe (nach 1½ Std.) |
| Novatophan | 0,5 | 1,0 krank<br>2,0 Sedativ (1 Std.)<br>4,0 Sedativ (1 Std.) | |
| Antipyrin | 0,5 | 1,0 Sedativ, Krämpfe (1 Std.) | 2,0 Krämpfe (nach 1 Std.) |
| Pyramidon | | 0,25 Sedativ<br>0,5 Sedativ (2 Std.)<br>1,0 Sedativ, Krämpfe (3 Std.) | 2,0 Krämpfe (nach 15 Min.) |
| Melubrin | 0,5 | 1,0 Sedativ (2 Std.)<br>2,0 Sedativ (2 Std.)<br>4,0 Sedativ | |
| 3. Methylpyrazolon 5. | 1,0 | 2,0 Sedativ (2 Std.)<br>3,0 Sedativ (2 Std.)<br>4,0 Sedativ (2 Std.) | |
| 3. 5. Dimethylpyrazol | | 0,5 Sedativ<br>1,0 Hypnose (1 Std.) | |
| 3. 5. Dimethylpyrazol 4 carbonsäureaethylester | 0,1<br>0,125<br>0,25 | 0,2 Sedativ (1 Std.)<br>0,25 Sedativ (24 Std.)<br>0,5 Sedativ | 0,25 Krämpfe (nach 55 Min.)<br>0,5 (nach ¼ Std.)<br>0,5 (nach 45 Min.) |
| 3. 5. Dimethylpyrazol-4 acetyl- 4carbonsäure-aethylester | 0,25 | 0,5 Sedativ (2½ Std.)<br>0,5 Sedativ (3 Std.)<br>1,0 Sedativ (3 Std.) | 1,0 (Laufkrämpfe 1 Std.) |

Unter den untersuchten, in Tabelle 1 zusammengestellten Substanzen findet sich eine den schon eingeführten Schlafmitteln vergleichbare Wirksamkeit 1. bei den Alkoholen, 2. bei den Acrylsäureamiden. Von den Amiden der aromatischen Säuren werden dagegen die üblichen Schlafmittel nicht erreicht. Immerhin fällt auf, daß einige davon eine recht beachtliche narkotische Komponente besitzen, wie z. B. das Monmaethylderivat des Aspirinamids, ebenso das Aspirinureid. Bei zweifacher Alkylierung des Amid-Stickstoffs schlägt die

narkotische Wirkung in eine starke Erregungswirkung um (vgl. Acetylsalicylsäurediaethylamid). Die untersuchten Pyrazolderivate erweisen sich ebenfalls deutlich narkotisch wirksam (wenigstens in den Anfangsdosen); bei höherer Dosierung treten Krämpfe auf, an denen die Tiere schließlich zugrunde gehen. Diese Kombination von leichter narkotischer Wirksamkxeit in kleinen Dosen und Krampfwirkung bei höheren Dosen ist auch dem Antipyrin und Pyramidon eigentümlich.

Was die Wirksamkeit der von uns untersuchten Alkohole anlangt, die als höhere Homologe des Amylenhydrats angesehen werden können, so steigt die Wirksamkeit entsprechend der auch sonst gemachten Erfahrung mit Einführung weiterer $CH_3$-Gruppen; aber nur bis zu einem gewissen Punkt, dann geht die Wirksamkeit wieder zurück. Diese letztere Erscheinung hängt wohl mit der abnehmenden Wasserlöslichkeit zusammen; die Stoffe werden schließlich nicht mehr resorbiert. Außerdem fällt auf, daß bei gleicher Anzahl von $CH_3$-Gruppen

Tabelle 2.

Wirkung auf Kaulquappen.

| Substanz | ohne Wirkung | Narkotisch wirksam |
|---|---|---|
| Amylenhydrat | 0,1 % | 0,3 % |
| Methyldiaethylcarbinol | 0,03 % | 0,05 % |
| Aethyldiallylcarbinol ($C_9H_{17}OH$) | 0,05 % | 0,08 % |
| Novonal | 0,01 % | 0,03 % |
| Methylaethylallylcarbinol | 0,015 % | 0,03 % |
| Trimethylmethylallylaethyl-alkohol ($C_9H_{18}OH$) | 0,01 % | 0,03 % |

die Substanzen stärker wirksam sind, wenn die Alkyle an demselben Kohlenstoff sitzen, der auch die OH-Gruppe trägt. Auch dies hängt mit der größeren Wasserlöslichkeit der letzteren zusammen. Wie nämlich der Versuch an Kaulquappen (Tabelle 2) zeigt, ist die narkotische Wirksamkeit an sich bei dem vom Aethylalkohol ableitbaren Derivat sogar größer als bei dem Derivat des Methylalkohols.

Bei den Kaulquappenversuchen, bei denen die Tiere in wässrigen Lösungen der Narkotika gehalten wurden, macht sich der Löslichkeitsunterschied, da die Substanzen hier bereits in Lösung zur Einwirkung gebracht werden, nicht mehr bemerkbar.

Wie Tabelle 3 zeigt, ist auch bei rectaler Zuführung am Meerschweinchen sowohl der stärkstwirksamste Alkohol wie das stärkst-

wirksamste Amid geeignet, eine typische Narkose herbeizuführen, die Dauer der Narkose nimmt mit der Größe der Dosis zu. Im Vergleich zu Avertin zeigt sich das Aethylphenylsäureamid deutlich stärker wirksam, selbst wenn es in einfacher Aufschwemmung gegeben wird; so machte 0,03 g Avertin pro kg Narkose für 40 Min., von dem Amid 0,019 g Narkose für 1 Std. Die therapeutische Breite des Amids ist recht gut, erst etwa die dreifache Dosis, die Narkose bewirkt, führt zum Tode. Löst man das Amid in Arachisöl, in dem es zu 2½% löslich ist, oder in Ricinusöl, in dem es mindestens 20%ig löslich ist, so wird dadurch die Wirksamkeit stark herabgesetzt; mit der Lösung in Ricinusöl war überhaupt keine Narkose zu erzielen. Die Substanz wird wohl aus der guten Lösung im öligen Lösungsmittel nicht resorbiert. Emulgiert man die ölige Lösung, mit Gummi arabicum und Wasser, so erhält man eine Wirksamkeit, die etwa der einfachen Aufschwemmung gleichkommt.

Tabelle 3.

Wirkung auf Meerschweinchen bei rectaler Zuführung.

| Substanz | Dosen pro 100 gr g/kg | Wirkung |
|---|---|---|
| Avertin | 3%ig | |
| 2 u. 3%ige Lösung in $H_2O$ | 1/3 ccm 0,1 | Sedativ |
| | 1 „ 0,3 | Narkose (40 Min.) |
| | 2%ig | |
| | 1 ccm 0,2 | „ (10 Min.) |
| 2% Aufschwemmung mit Gummi arabicum in $H_2O$ | ¼ ccm 0,05 | „ (5 Min.) |
| | ½ ccm 0,1 | „ (6 Min.) |
| Novonal | 1%ig | |
| 1%ige Lösung in $H_2O$ | ½ ccm 0,05 | Sedativ |
| | ¾ „ 0,075 | Narkose (40 Min.) |
| Aufschwemmung mit Gummi arabicum in $H_2O$ | | |
| 1 u. 2½ u. 5%ig | 1%ig | |
| | ½ ccm 0,05 | Hypnose (2 Std.) |
| | 2%ig | |
| | ½ ccm 0,1 | Narkose (1¼ Std.) |
| | ¾ „ 0,15 | „ (Tod n. 18 Std.) |
| | 2½%ig | |
| | ½ ccm 0,125 | „ (Tod n. 2½ Std.) |
| | 5%ig | |
| | ½ ccm 0,25 | „ „ (Tod n. 80 Min.) |
| | 1 „ 0,5 | „ (Tod n. 30 Min.) |

| Substanz | Dosen pro 100 gr g/kg | | Wirkung |
|---|---|---|---|
| Aethylphenylacrylsäureamid. | 5%ig | | |
| | 3/16 ccm | 0,09 | o. W. |
| Aufschwemmung mit Gummi arabicum in $H_2O$ | 3/8 „ | 0,18 | Narkose (1 Std.) |
| | 3/4 „ | 0,37 | „ (3 Std.) |
| 5 u. 10%ig | 10%ig | | |
| | 3/4 ccm | 0,75 | „ (Tod n. 2¼ Std.) |
| | 1 „ | 1,0 | „ (Tod n. 1¾ Std.) |
| 2½%ige Lösung in Arachisöl | ½ „ | 0,125 | o. W. |
| | 3/4 „ | 0,18 | o. W. |
| | 1 „ | 0,25 | Narkose (1¼ Std.) |
| | 1½ „ | 0,37 | „ (2½ Std.) |
| | 2 „ | 0,5 | „ (Tod n. 2 Std.) |
| 2½—20%ige Lösung in Ricinusöl | 2½%ig | | |
| | 1 ccm | 0,25 | o. W. |
| | 1½ „ | 0,37 | o. W. |
| | 10%ig | | |
| | ½ ccm | 0,5 | o. W. |
| | 1 „ | 1,0 | o. W. |
| | 20%ig | | |
| | 0,12 ccm | 0,24 | o. W. |
| | 0,18 „ | 0,36 | o. W. |
| | 0,25 | 0,05 | o. W. |
| Aethylphenylacrylsäureamid. | 5%ig | | |
| | 3/16 ccm | 0,09 | o. W. |
| 10%ige Lösung in Ricinusöl mit gleichen Mengen $H_2O$ (und Gummi arabicum) emulgiert | 3/8 „ | 0,18 | Norkose (1 Std.) |
| | 3/8 „ | 0,18 | „ (45 Min.) |
| | 3/4 „ | 0,37 | „ (Tod n. 1½ Std.) |
| Aethyldiallylcarbinol | 2%ig | | |
| Aufschwemmung mit Gummi arabicum in $H_2O$ | ½ ccm | 0,1 | Hypnose (15 Min.) |
| | 3/4 „ | 0,15 | Narkose (25 Min.) |
| 2 u. 2½ u. 5 u. 10%ig | 2½%ig | | |
| | ¼ ccm | 0,06 | o. W. |
| | ¼ „ | 0,06 | o. W. |
| | ½ „ | 0,125 | Narkose (10 Min.) |
| | 3/4 „ | 0,18 | „ (5 Min.) |
| | 1 „ | 0,25 | „ (1¼ Std.) |
| | 5%ig | | |
| | 1 ccm | 0,5 | „ (35 Min.) |
| | 10%ig | | |
| | 3/4 ccm | 0,75 | Hypnose (15 Min.) |
| | 1 „ | 1,0 | Narkose (Tod n. 2¼ Std.) |

| Substanz | Dosen pro 100 gr g/kg | Wirkung |
|---|---|---|
| Aethyldiallylcarbinol | 2½%ig | |
| 2½ u. 5%ige Lösg. in Arachisöl | ½ ccm 0,125 | o. W. |
| | 5%ig | |
| | ½ ccm 0,25 | o. W. |
| 5%ige Lösung in Arachisöl mit | 2½%ig | |
| gleichen Teilen Wasser und | ½ ccm 0,125 | o. W. |
| Gummi arabicum emulgiert | ¾ „ 0,18 | o. W. |
| | 1 „ 0,25 | o. W. |

Tabelle 4.

Wirkung auf Kaninchen bei rectaler Zuführung.

| Substanz | Dosen pro 100 gr g/kg | Wirkung |
|---|---|---|
| Novonal | 1% | |
| 1%ige Lösung | ½ ccm 0,05 | Hypnose (5 Min.) |
| | ¾ „ 0,075 | Narkose (15 Min.) |
| Aethyldiallylcarbinol | 2½ % | |
| Aufschwemmung mit Gummi | 1 ccm 0,25 | Narkose (10 Min.) |
| arabicum + $H_2O$ | 5%ig | |
| 2½ und 5%ig | 1 ccm 0,5 | „ (2 Std.) |

Tabelle 5.

Wirkung auf Hunde bei rectaler Zuführung.

| Substanz | Dosen g/kg | Wirkung |
|---|---|---|
| Aethylphenylacryl- | 0,1 | o. W. |
| säureamid. | 0,2 | schläfrig |
| Aufschwemmung mit Gummi | 0,3 | Hypnose (15 Min.) |
| arabicum + $H_2O$ | 0,4 | „ (30 Min.) |
| Aethyldiallylcarbinol | 0,125 | schläfrig, Ataxie |
| Aufschwemmung mit Gummi | 0.25 | schläfrig, Ataxie |
| arabicum + $H_2O$ | 0,375 | starke Hypnose (50 Min.) |

Was die rectale Wirksamkeit des Carbinols betrifft, so zeigt es eine noch größere therapeutische Breite. Auch hier ist die Lösung in Öl mit einer starken Abschwächung des Narkoseeffektes verbunden.

Versuche an Kaninchen und Hunden bestätigten die Brauchbarkeit der beiden Substanzen als rectale Narcotica (Tabelle 4 und 5). Bei Dosen, die eine reversible Narkose machen, waren weder während noch nach der Narkose irgendwelche auffälligen Nebenwirkungen an den Tieren zu beobachten.

---

## Zusammenfassung.

Es wurde am Tier eine größere Anzahl halogenfreier organischer Verbindungen auf ihre narkotische Wirksamkeit geprüft und mit bekannten Narcotica verglichen. Mit Rücksicht auf die Anwendung als Schlafmittel wurden die Stoffe peroral verabreicht, die dabei stark wirksam gefundene Substanzen wurden weiterhin auch auf ihre etwaige Brauchbarkeit zu rectalen Narkose untersucht.

Unter zahlreichen Derivaten höherer Alkohole erwies sich am stärksten das Aethyldiallylcarbinol. Es übertrifft nicht nur seinen Grundkörper das bekannte Schlafmittel Amylenhydrat ganz erheblich, sondern erweist sich auch gegenüber den andern gangbaren Schlafmitteln der aliphatischen Gruppe an Wirksamkeit wie an therapeutischer Breite überlegen. Es hat sich am Tier auch als rectales Narkotikum gut bewährt, es wirkt etwa in ¾-Dosis des Avertins.

Von den stickstoffhaltigen Substanzen wirkte am stärksten narkotisch das Aethylphenylacrylsäureamid. Es ist etwa doppelt so wirksam wie Bromural und Adalin und dürfte in erster Linie als perorales Schlafmittel in Betracht kommen.

# Lebenslauf.

Ich, Fritz Leube, bin am 2. Dezember 1905 als Sohn des Medizinalrats Dr. Wilhelm Leube in Konstanz geboren.

Im Jahre 1911 bekam ich Privatunterricht und trat 1913 in die Volksschule in Konstanz ein. Von 1915 ab besuchte ich das Humanistische Gymnasium in Konstanz und erlangte dort am 5. April 1925 das Reifezeugnis.

S.S. 1925 besuchte ich die Universität in Tübingen und bestand dort am 3. Nov. 1927 die ärztliche Vorprüfung. W.S. 1927/28 studierte ich in München, S.S. 1928 in Kiel und W.S. 1928/29 in Berlin. S.S. 1929 kehrte ich nach Tübingen zurück und bestand dort am 5. Februar 1931 das medizinische Staatsexamen. Seit 1. März 1931 bin ich Medizinalpraktikant am Pharmakologischen Institut in Tübingen.